OH&RM ONE HEALTH & RISK MANAGEMENT
VOL. 3, ISSUE 3
2022

MEDICAL SCIENCES

REALIZĂRI ȘI PROBLEME ACTUALE ÎN DOMENIUL PROFILAXIEI, DIAGNOSTICULUI ȘI AL TRATAMENTULUI TUBERCULOZEI LA COPII ÎN REPUBLICA MOLDOVA, ÎN CADRUL IMPLEMENTĂRII „END TB STRATEGY"

Constantin IAVORSCHI[1,2], Sofia ALEXANDRU[1], Stela KULCIȚKAIA[2], Valentina VILC[1], Elena TUDOR[1], Valentina BOLOTNICOVA[1], Albina BRUMARU[1], Ecaterina AXENTII[1], Vera OLEINIC[1]

[1]IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc", Chișinau, Republica Moldova
[2]Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

Autor corespondent: Constantin Iavorschi, e-mail: ciavorschi@gmail.com

DOI: 10.38045/ohrm.2022.3.04
CZU: 616.002.5-053.2-07-08(478)

Keywords: *children, adolescents, latent tuberculosis infection, incidence, treatment, specific prophylaxis.*

ACHIEVEMENTS AND TOPICAL ISSUES IN THE FIELD OF PREVENTION, DIAGNOSIS, AND TREATMENT OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA DURING THE IMPLEMENTATION OF THE "END TB STRATEGY"

Introduction. *The fight against tuberculosis (TB) as an infectious and socially significant disease and the protection of children's health, represents one of the urgent problems of the 21st century and retain priority positions in national medicine.*
Material and methods. *Analysis of reporting statistical data on tuberculosis in children for 2016-2021 and the main sections of TB practice.*
Results. *There are presented epidemiological indicators that characterize the burden of TB incidence cases (new cases and recurrences) in children, its dynamics, as well as the structure of clinical forms, features of modern diagnostics and the evolution of the tuberculosis process in patients of diverse ages. The influence of anti-epidemic measures conditioned by the COVID-19 pandemic was noted. The increasing importance of Mycobacterium tuberculosis drug resistance in the choice of chemotherapy regimen is shown. A quantitative and qualitative assessment of specific prevention, predictors and determinants of TB is provided.*
Conclusions. *The results indicate that the key direction for the prevention and control of TB in the Republic of Moldova should remain the integration and consolidation of efforts in providing anti-TB care to the pediatric population and adolescents.*

Cuvinte cheie: *copii, adolescenți, infecție tuberculoasă latentă, incidență, tratament, profilaxie specifică.*

Introducere. *Controlul tuberculozei (TB)* la copii, *ca boală infecțioasă, semnificativă din punct de vedere social, reprezintă una dintre problemele actuale ale secolului XXI, menținându-și pozițiile prioritare în medicina națională.*
Material și metode. *Analiza datelor statistice raportate privind tuberculoza la copii pentru anii 2016-2021 și principalele compartimente ale practicii ftiziopediatrice.*
Rezultate. *Sunt prezentați indicatorii epidemiologici care ilustrează incidența cazurilor de TB (cazuri noi și recidive) la copii, dinamica acesteia, precum și structura formelor clinice, particularitățile diagnosticului modern și evoluția procesului tuberculozei la pacienții de vârstă diferită. S-a remarcat impactul măsurilor antiepidemice, condiționate de pandemia COVID-19. Este demonstrată importanța extensivă a rezistenței la medicamente al Mycobacterium tuberculosis în alegerea regimului de chimioterapie. Se oferă o evaluare cantitativă și calitativă a profilaxiei specifice, a predictorilor și determinanților TB.*
Concluzii. *Rezultatele obținute indică faptul că direcția-cheie de prevenire și de control a TB în Republica Moldova ar trebui să rămână integrarea și consolidarea eforturilor în acordarea îngrijirilor antiTB populației pediatrice și adolescenților.*

ABREVIERI: **TB** – tuberculoză; **PNCT** – Programul Național de Control al Tuberculozei; **LTBI** – infecție tuberculoasă latentă; **OMS** – Organizația Mondială a Sănătății; **„End TB STRATEGY"** – Strategia Eliminarea Tuberculozei; **MDR/XDR MBT** – Micobacteria Tuberculozei cu multudrogrezistență și cu rezistență extinsă; **SD** – sensibilitate la medicamente; **MBT** – Micobacteria Tuberculozei; **GeneXpert MBT//RIF, HAIN-test** – sisteme de testare inovatoare pentru identificarea micobacteriei tuberculozei și determinarea susceptibilității medicamentoase și a rezistenței micobacteriilor; **anti-TB** – antituberculoase ; **RR/MDR/XDR MBT** – Micobacteria Tuberculozei cu rezistență la Rifampicină, multudrogrezistență și cu rezistență extinsă; **BCG** – Bacilul Calmette–Guérin; **Testul Mantoux cu 2 UT PPD** – test cutanat la tuberculină; **QuantiFERON TB-Gold** – test pentru aprecierea răspunsului imun mediat celular față de antigenele unor peptide care simulează proteinele micobacteriene (Micobacterium Tuberculosis); **Xpert MTB/RIF** – test rapid pentru identificarea micobacteriei tuberculozei și determinarea susceptibilității și a rezistenței micobacteriei tuberculozei la Rifampicină.

INTRODUCERE

Pe fundalul tendințelor pozitive în epidemiologia tuberculozei (TB), problema complexă și multidimensională a infecției tuberculoase la copii ocupă un loc special printre compartimentele actuale ale ftiziologiei naționale și internaționale în a doua decadă a secolului XXI (1-4). Multitudinea localizărilor și formelor procesului tuberculos (afectarea sistemului bronhopulmonar, osteo-articular, urogenital, a sistemului nervos central, a ganglionilor limfatici și a pielii) necesită o abordare interdisciplinară în managementul bolnavilor de TB și al persoanelor cu infecție tuberculoasă latentă (LTBI). În plus, după cum rezultă din publicațiile recente (5-8), particularitățile de vârstă și de gen ale clinicii și evoluția bolii, o creștere a incidenței comorbidităților, a premiselor de fundal și a rezistenței la medicamente a micobacteriilor, extinderea orizonturilor de diagnostic, care a făcut posibilă depistarea celor mai mici modificări tuberculoase, necesită adoptarea acțiunilor eficiente, maxim personalizate și perfecționarea îngrijirilor medicale care vizează creșterea eficacității profilaxiei, tratamentului și a reabilitării. În același timp, în prim plan se relevă „povara TB" (incindență, prevalență și mortalitate), considerată unul dintre cei mai importanți indicatori epidemiologici la copii, reflectând situația epidemiologică generală (9-10). Este esențial să menționăm că foaia de parcurs a OMS din 2013 pentru tuberculoza pediatrică și-a propus drept obiectiv - zero decese cauzate de această maladie în rândul copiilor.

Deoarece controlul răspândirii TB rămâne o sarcină prioritară a sistemului de sănătate publică la nivel mondial, în Republica Moldova, în lupta cu această afecțiune, s-a optat pentru dezvoltarea unei abordări multidisciplinare și soluționarea în comun a problemelor controversate. În acest context, este oportun să remarcăm că pentru realizarea combaterii cu succes a tuberculozei, inclusiv în rândul copiilor, în cadrul Obiectivelor de dezvoltare durabilă ale ONU și a Obiectivelor Strategiei globale a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) privind eliminarea TB („End TB STRATEGY") pentru 2016-2035, Republica Moldova și-a confirmat ferm angajamentul de modernizare a sistemului de organizare și de furnizare a asistenței medicale complete integrate pentru pacienții cu TB printr-o gamă largă de domenii (1).

Având propusă realizarea acestor scopuri, problema TB pediatrice în Republica Moldova este reflectată în documente precum „Programul național de control al tuberculozei" pentru anii 2016-2020 (PNCT), Protocolul Clinic Național „Tuberculoza la copil", anii 2017 și 2020, Ghidul „Controlul tuberculozei la nivelul asistenței medicale primare", 2015. În același timp, practica a demonstrat că, în pofida progreselor înregistrate, tuberculoza rămânâne una dintre infecțiile periculoase și semnificative din punct de vedere social, mai ales în perioada pandemiei de COVID-19, punând în fața savanților și a practicienilor din țara noastră unele obiective, care ar trebui să fie soluționate în funcție de situația epidemică, factorii de risc medico-biologici și sociali pentru TB, sinergia dintre acțiunile întreprinse pentru combaterea TB și comorbidități, precum și prin integrarea serviciilor de sănătate. Ținând cont de cele menționate anterior, acest articol pune în discuție și prezintă aspecte importante în domeniul ftiziopediatriei practice și a serviciului de asistență medicală primară (medicina de familie), realizări și priorități în combatere tuberculozei la copii în Republica Moldova.

Scopul studiului a fost identificarea particularităților actuale ale situației epidemiologice, clinica și consecințele tuberculozei la copii.

Indicarea determinanților și a factorilor de bază pentru dezvoltarea TB activă și latentă. Accentuarea atenției asupra oportunităților existente și a direcțiilor de perspectivă pentru optimizarea managementului îngrijirii anti-TB a pacienților cu TB și a copiilor cu infecție TB latentă în era noilor tehnologii de diagnostic, tratament și reabilitare. Analiza impactului măsurilor antiepidemice cauzate de pandemia COVID-19 asupra sistemului de asistență antituberculoasă.

MATERIAL ȘI METODE

Revizuirea analitică și interpretarea datelor de raportare statistică de stat caracterizează situația epidemiologică a tuberculozei la copii și dinamica acesteia în perioada 2016-2021. În plus, pentru atingerea acestui obiectiv, a fost realizat un studiu pe un lot de copii bolnavi, cu vârsta cuprinsă între 0-17 ani cu TB activă, cazuri noi și recidive ale bolii, înregistrate în acești ani. Sunt elucidate principalele compartimente ale asistenței antituberculoase: depistarea, diagnosticarea, tratamentul și profilaxia TB.

REZULTATE

Pornind de la faptul că problemele sistemului de sănătate și problema TB la copiii sunt de natură medico-socială, remarcăm că extinderea controlului infecțios și consolidarea supravegherii epidemiologice, utilizarea tehnologiilor inovatoare de diagnostic, revizuirea și dezvoltarea celor mai adecvate abordări în profilaxia și tratamentul copiilor cu TB, au condiționat ameliorarea situației epidemiologice. În ciuda apariției noilor provocări ale timpului, a problemelor legate de povara TB, sub formă de izbucniri separate și a fragilității rezultatelor de combatere a TB, se atestă un progres, deși lent, dar constant, conform dinamicii indicatorilor prezentați mai jos.

Incidența globală TB la copii, incidența cazurilor noi și a recidivelor de TB la copii pentru anii 2016 -2021 confirmă provocările anterior menționate (fig. 1).

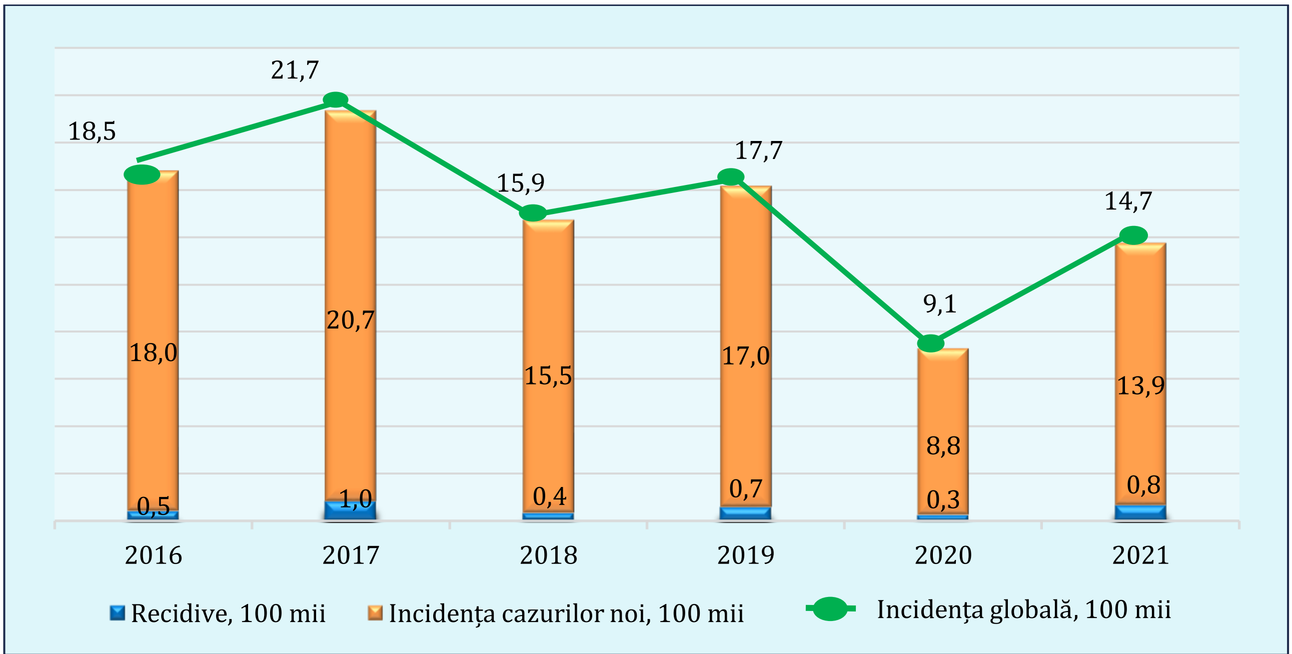


Figura 1. Incidența globală a cazurilor noi și a recidivelor TB la copii pentru anii 2016-2021 (la 100 mii populație).

Rata copiilor cu vârsta cuprinsă între 0-17 ani în rândul cazurilor noi de TB din totalul populației țării este anual de aproximativ 5,0%, în rândul recidivelor este cuprinsă între 0,5-1,0%. Totodată, trebuie să remarcăm că scăderea incidenței TB la copii este asociată, desigur, cu ameliorarea generală a situației epidemiologice a tuberculozei în țară. Însă micșorarea bruscă a incidenței în 2020 se explică prin subdetectarea copiilor cu TB, din cauza pandemiei COVID-19 și a impactul negativ al acesteia asupra organizării controlului TB.

Eșalonarea copiilor primar depistați cu TB, conform formelor clinice, a demonstrat că TB aparatului respirator ocupă o poziție de frunte în epidemiologie. Mai mult, forma clinică predominantă la copiii cu vârsta cuprinsă între 0-10 ani a fost TB a ganglionilor limfatici intratoracici. Copiii din grupele de vârstă mai mare și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 15 și 17 ani - tuberculoză pulmonară nodulară și infiltrativă. Frecvența localizărilor extratoracice ale TB rămâne în prezent scăzută și variază de la 2,6% în 2016 la 6,5% în 2021. Nu au existat diferențe semnificative ale indicatorilor epidemiologici în funcție de sex. O trăsătură caracteristică a ultimilor ani sunt cazurile rare de tuberculoză generalizată și de meningită tuberculoasă. În același timp, trebuie subliniat faptul că cel mai mare risc de infectare și de îmbolnăvire rămâne a fi pentru copiii și adolescenții din familii și focarele de infecție tuberculoasă bacilifere, de lungă durată, de rudenie. Rata incidenței în focarele de TB, în special în focarele de deces, a fost de 15-18 ori mai mare, comparativ cu incidența în rândul întregii populații de copii. Un impact negative asupra procesului epidemic l-a avut identificarea tardivă a surselor de infecție, o creștere a ponderii pacienților cu MDR/XDR MBT printre aceștia și activitățile insuficient calitative cu copiii din contact. Acest lucru a fost valabil mai ales în timpul pandemiei de COVID-19. S-a stabilit că pandemia de COVID-19 și stigmatizarea asociată ei, schimbările socio-economice au dus la o întrerupere a procesului de identificare a bolnavilor de TB, la suspendarea implementării măsurilor de prevenire. Acest lucru a fost extrem de semnificativ pentru monitorizarea în ambulatoriu a copiilor din contact în focarele de tuberculoză. La nivel național, de rând cu o scădere semnificativă a numărului de cazuri noi de TB în raport cu numărul estimat al acestora, a existat o creștere semnificativă a cazurilor de îmbolnăvire a copiilor din contact în focarele de TB.

În prezent, o îngrijorare majoră este cauzată de frecvența cazurilor cu distrucții în țesutul pulmonar și a cazurilor bacilifere. În Figura 2 este prezentată ponderea formelor distructive de TB pulmonară la copii pentru anii 2016-2021.

Analizând dinamica cazurilor bacilifere detectate bacterioscopic, prin cultură sau prin metoda molecular-genetică, au fost obținute mai multe date relevante (fig. 3).

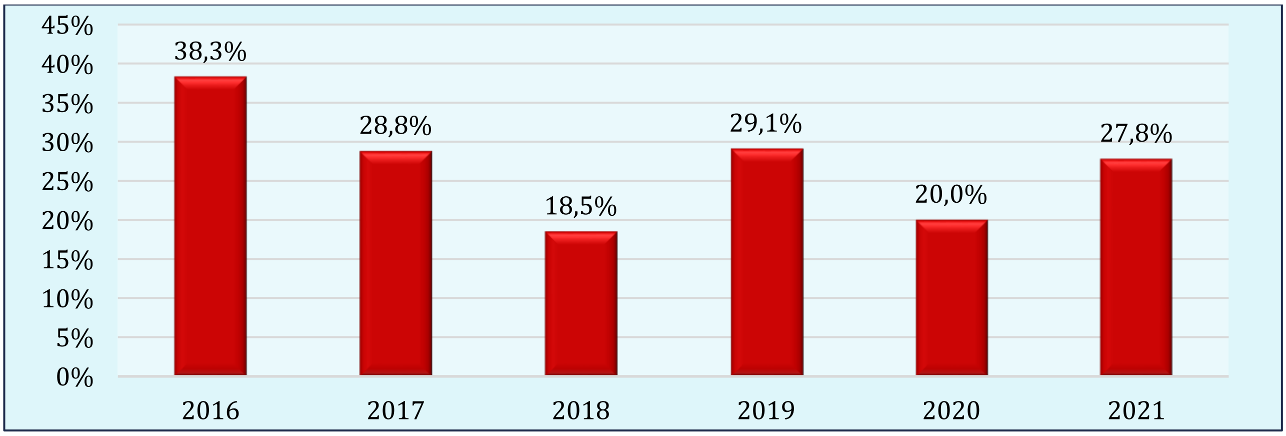


Figura 2. Ponderea formelor distructive de TB pulmonară la copii pentru anii 2016-2021.

Rezultatele examinărilor microbiologice și ale analizei spectrului de susceptibilitate la medicamente (SD) antituberculoase au arătat persistența SD la majoritatea (77,0%) copiilor bolnavi. Rezistență primară a MBT a fost înregistrată în 15,5%.

În contextul celor prezentate mai sus, este important de remarcat că odată cu introducerea unor sisteme de testare inovatoare pentru determinarea susceptibilității medicamentoase și a rezistenței micobacteriilor (GeneXpert MBT//RIF, HAIN-test) și a importanței tot mai mari a supravegherii epidemiologice a structurii rezistenței la medicamentele anti-TB, avem posibilitatea de a diferenția alegerea regimului optim de tratament, prognosticul evoluției TB, corectarea în timp util a tacticilor de tratament, folosind cure scurte (9-12 luni) și includerea de noi medicamente anti-TB (Linezolid, Betaquilin, Delamanid).

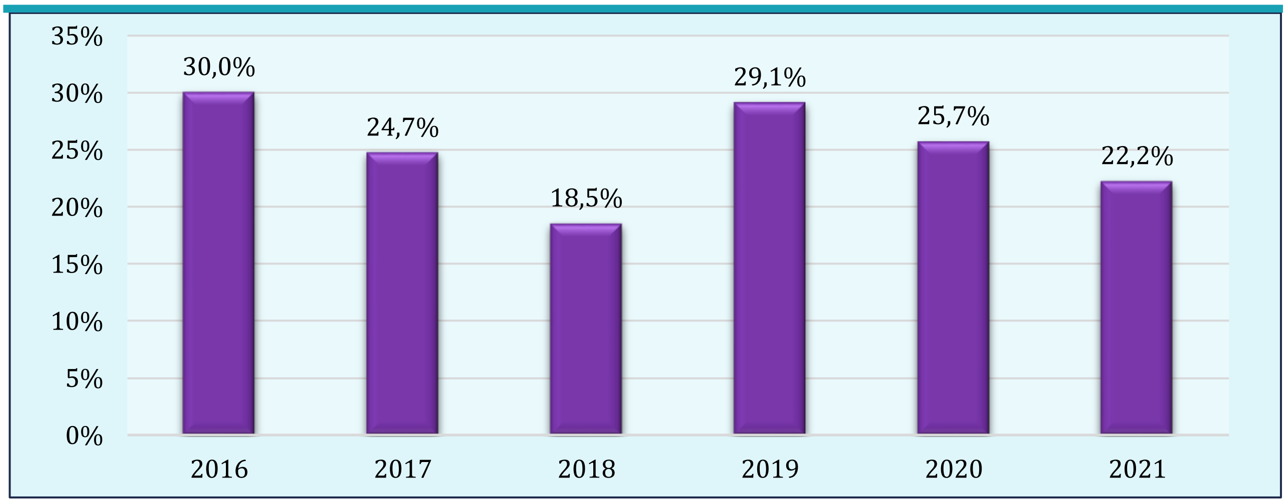


Figura 3. Ponderea formelor bacilare de TB pulmonară la copii pentru anii 2016-2021.

Actualmente, în practica clinică reală, există două aspecte ale acestei probleme. Una dintre ele este atunci când copilul sau adolescentul este el însuși un eliminator RR/MDR/XDR MBT. A doua latură o prezintă rezistența la medicamente anti-TB la sursa de infecție cu care copilul sau adolescentul a fost în contact. În aceste cazuri, schema de tratament se proiectează în funcție de istoricul epidemiologic și de rezultatele metodelor micro-biologice (culturale) și molecular-genetice pentru studierea MBT la sursă. Trebuie remarcat în special faptul că fezabilitatea clinică a prescrierii schemelor empirice de tratament a fost acum dovedită. Ea se bazează pe faptul că, în majoritatea cazurilor, profilul de rezistență la medicamente al agentului patogen este identic la persoanele din contact care se îmbolnăvesc și la sursa de infecție TB.

Raportările anuale privind monitorizarea regimurilor de tratament au demonstrat că, în comparație cu ultimii cinci ani, există o tendință de creștere a ponderii copiilor cu TB respiratorie cărora li s-a administrat regimul empiric de tratament. Situația actuală se explică, pe de o parte, prin îmbunătățirea calității testelor de laborator în diagnosticul microbiologic al TB în rândul populației adulte, iar, pe de altă parte, printr-o abordare diferențiată a tratamentului la copii, inclusiv a celei personalizate.

În ceea ce privește evaluarea mortalității ca indicator pentru aprecierea succesului Strategiei OMS „End TB STRATEGY", schimbările atestate au fost cele mai vizibile. Decesele prin TB au fost înregistrate doar în 2016 și 1019 și au constituit 0,4 și, respectiv, 0,1 la 100000 populație pediatrică.

Serviciul ftiziopneumologic și asistența medicală primară din țară continuă să aibă în vizor incidența și semnificația majoră a factorilor de risc exogeni și endogeni pentru TB. În special, printre factorii epidemiologici se relevă contactul TB, iar printre factorii medicali și biologici – lipsa vaccinării BCG, stările comorbide și de fond. Factorii socio-economici includ condițiile de viață ale copilului, modul de viață al părinților și al membrilor familiei acestuia, veniturile materiale, migrația etc. În acest sens, se acordă o atenție deosebită revizuirii principiilor existente pentru formarea grupurilor cu risc sporit de infectare și de îmbolnăvire. Pentru o reflectare exactă a tacticilor de prevenire, diagnostic și de tratament, au fost făcute modificări în aceste activități. Modificările s-au referit în mod expres la acțiunile și măsurile care împiedică acumularea celui mai periculos, din punct de vedere epidemiologic, rezervor de infecție tuberculoasă.

De asemenea, trebuie subliniat faptul că, în dezvoltarea modernă a activităților antituberculoase și a conceptului actualizat de protecție a sănătății copiilor, se observă inovații nu numai în furnizarea de îngrijiri medicale pacienților cu tuberculoză, dar a devenit o prioritate și identificarea de grupuri noi de copii pentru testare și tratament preventiv al infecției tuberculoase latente. Experiența de mulți ani în utilizarea testului Mantoux cu 2 UT PPD pentru un screening și examinare modernă aprofundată, folosind metode radiologice (tomografie computerizată, tomosinteză) și imunologice (QuantiFERON TB-Gold) au îmbunătățit diagnosticul precoce al TB și au identificat categorii noi de pacienți. Modelul actual de asigurare a unei vieți armonioase pentru copii și de

îngrijire medicală prevede profilaxia primară (prevenirea îmbolnăvirii) și secundară (prevenirea recidivelor), precum și profilaxia nespecifică, inclusiv programe educaționale și sociale, inclusiv monitorizarea reacțiilor post-vaccinare și contabilizarea complicațiilor pe fundalul acoperirii anuale cu vaccin BCG a 98-99% nou-născuți și copii din primul an de viață, în cazurile de contraindicații în perioada neonatală.

DISCUȚII

Incidența TB la copii este cunoscută drept un indicator epidemiologic care se relevă în situația epidemiologică, fiind rezultatul transmiterii infecției de la adulții bolnavi. Din punct de vedere patogenetic, TB la copii este de geneză primară, boala se dezvoltă după primul contact al copilului cu o sursă de infecție. TB primară evoluează cu particularități clinice și paraclinice. Particularitățile de evoluție sunt: prezența reacțiilor paraspecifice, vindecare spontană în majoritatea cazurilor după primoinfecție, caracterul hiperergic al IDR Mantoux 2 UT. Manifestările clinice ale TB la copii se deosebesc de cele la adulți, neavând semne patognomonice. Astfel, diagnosticul TB la copii constituie un proces complex, care include în sine mai multe elemente, începând cu un examen obiectiv detaliat, urmat fiind de examenul microbiologic: microscopie, metoda culturală, Xpert MTB/RIF și examenul radiologic.

CONCLUZII

1. Materialele prezentate privind epidemiologia și controlul TB indică faptul că această problemă în protejarea sănătății populației pediatrice și a adolescenților din Republica Moldova rămâne relevantă și prioritară în deceniul doi al secolului XXI.
2. Modernizarea serviciului de ftiziopediatrie și tendința în combaterea TB, experiența și cunoștințele acumulate până în prezent de medicina națională, a făcut posibilă obținerea unui succes semnificativ.
3. Controlul tuberculozei în țară, utilizarea metodelor moderne inovatoare de diagnostic și a schemelor de tratament și de prevenire, inclusiv a celor personalizate, alături de predicția și de prevenirea factorilor de risc, cu o abordare multisectorială și făcând uz de o sinergie de măsuri, au deschis oportunități pentru implementarea strategiei OMS de eradicare a tuberculozei. În același timp, atenția statului față de această problemă este extrem de importantă.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii nu au declarat conflict de interese.

FINANȚARE

Cercetare realizata ın cadrul proiectului cu cifrul 20.80009.8007.23, Program de Stat 2020-2023.

ASPECTE ETICE

Acest studiu a fost realizat cu aprobarea Comitetului de etică nr. 43/06.03.2019 al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", Republica Moldova.

REFERINȚE

1. Vilc V, Alexandru S, Crudu V, Corloteanu A, Iavorschi C, et al. Răspunsul la epidemia de tuberculoză în Republica Moldova.*Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.* 2019; 3(63):28-35.
2. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva, 2018. Disponibil la: https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosisinfectoin/en/ Văzut [01.02.2022].
3. World Health Organization. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, Geneva, 2019.
4. Global tuberculosis report. 2019. Who. WHO/CDS/TB/2019.15. Disponibil la: https://www.who.int/publications/i/item/9789241565714 Văzut [03.02.2022].
5. Iavorschi C, Bolotnicova V, Manea M, Oleinic V, Kulcițkaia S, Iavorschi E. Tuberculoza și ocrotirea sănătății copiilor în perioda neonatală de viață. *Buletin de Perinatologie*. 2016;2(70): 78-81.
6. Iavorschi C, Alexandru S, Nalivaico N, Bolotnicova V, et al. Bolile aparatului respirator în cadrul malformațiilor congenital și ereditare la adulți și copii principii de diagnosticare și terapie. *Sănătatea Publică, Economie și Management în Medicină.* 2017;3(73):41-43.

7. Garcia-Prats AJ, Limri K, Mramba Z, Schaaf HS, Hesseling AC. Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care center: a contact investigation. *The international Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2014;18(11):1292-8.
8. Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents in the WHO European Region. Expert opinion. WHO, 2020. Disponibil la: https://apps.who.int/iris/bitsream/handie/10665/331888/9789289054966-rus.pdf Văzut [01.02.2022].
9. Seddon J.A, Shingadia D. Epidemiology and disease burden of tuberculosis in children: a global perspective. *Infection and Drug Resistance*. 2014;7:153-165.
10. Roadmap towards ending TB in children and adolescents. Second edition. WHO, 2018. Disponibil la: https://www.who.int/tb/publications/2018/tb-childhoodroadmap/en/ Văzut [01.02.2022].

Data recepționării manuscrisului: 25/02/2022
Data acceptării spre publicare: 02/06/2022